

УДК 616.12-089:616-079.89:616.12-008.46

## **ВЛИЯНИЕ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА НА УРОВЕНЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

**Осипова О. А.**

*«Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85), e-mail: [osipova\\_75@inbox.ru](mailto:osipova_75@inbox.ru)*

Целью исследования было изучение гемодинамического состояния и роли N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у 38 больных мужчин с ишемической болезнью сердца, стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, подвергнутых хирургической реваскуляризации миокарда: аортокоронарному шунтированию. Установлено, что уровень NT-proBNP до операции отражает функциональный класс хронической сердечной недостаточности и резко повышается в первые 8–10 дней после реконструктивной операции. Последнее повышение не зависит от гемодинамической характеристики больных, а определяется интенсивностью оперативного вмешательства, в частности, наличия в анестезиологическом обеспечении кардиopleгии. С учетом фармакодинамического действия натрийуретических пептидов высказывается предположение, что активация этой системы у больных после реконструктивных операций на сердце (аортокоронарного шунтирования) обусловлена их влиянием на репаративные процессы в миокарде.

Ключевые слова: N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, аортокоронарное шунтирование.

## **EFFECT ON THE LEVEL OF MYOCARDIAL REPERFUSION NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ISCHEMIC HEART DISEASE UNDERGONE SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION PREVIOUSLY**

**Osipova O. A.**

*Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia (308015, Belgorod, Pobedy St., 85)*

The aim of the study was to examine the hemodynamic status and role of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide. (NT-proBNP) in 38 male patients with coronary heart disease, stenosing coronary atherosclerosis undergoing surgical myocardial revascularization: coronary artery bypass surgery. The level of NT-proBNP before surgery reflects the functional class of chronic heart failure and increased sharply in the first 8-10 days after reconstructive surgery. The latter increase is independent of the hemodynamic characteristics of patients, and determined by the intensity of surgical intervention, particularly in the presence of anesthetic maintenance cardioplegia. Given the pharmacodynamic actions of natriuretic peptides has been suggested that activation of this system in patients after Reconstructive operations on the heart (coronary artery bypass grafting) due to their influence on the reparative processes in myocardium.

Keywords: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, aortocoronary bypass grafting.

**Введение.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) привлекает к себе повышенное внимание кардиологов и других специалистов. Это связано со многими причинами: увеличением числа больных с ХСН, плохим прогнозом заболевания, увеличением числа госпитализаций из-за обострения ХСН, неудовлетворительным качеством лечения, ростом финансовых расходов на борьбу с ХСН [4]. Главной причиной ХСН, составляющей более половины всех случаев, является ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС) [2].

Основным стимулом к высвобождению натрийуретических пептидов является растяжение предсердий, повышение предсердного давления, обусловленное хроническим увеличением объема и давления в полостях сердца. Это ведет к гиперсекреции натрийуретических пептидов вследствие мобилизации экспрессии генов этих пептидов в кардиомиоцитах. Клинической моделью этого феномена является сердечная недостаточность [1].

**Цель.** Анализ содержания NT-proBNP в плазме периферической венозной крови и его связи с гемодинамическими и воспалительно-деструктивными процессами в миокарде у больных, подвергнутых реваскуляризации.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленных задач было обследовано 38 больных мужчин с ишемической болезнью сердца, стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, находившихся на стационарном лечении в центре сердечно-сосудистой хирургии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в период с апреля 2005 г. по апрель 2008 г. Больные в возрасте 45–65 лет, средний возраст ( $55,9 \pm 1,8$ ) лет ( $M \pm m$ ).

ИБС у всех больных (100 %), проявлялась приступами стабильной стенокардии напряжения: II функционального класса (ФК) у 16 (42,1 %) больных и III ФК у остальных – 44 (57,9 %). Инфаркт миокарда перенесли в сроки более чем за 6 месяцев до обследования 30 (78,9 %) больных, из которых трансмуральный задний – у 10 больных и передний – у 20. Всем больным была проведена коронарография, маммография и вентрикулография с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Все 38 больных перенесли операцию аортокоронарное шунтирование (АКШ), из них антероградная кровяная фармакохолодовая кардиоплегия была проведена у 14 больных. На момент обследования артериальная гипертензия (АГ) имела место у 4 (10,5 %) больных и соответствовала АГ I степени. Всего с учетом анамнеза АГ была выявлена у 18 (47,4 %) больных, а ее длительность была  $10,2 \pm 1,5$  года (от 4 до 16 лет). Гиперхолестеринемия (холестерин  $>5,0$  ммоль/л) наблюдалась у 24 (63,2 %) больных, средний уровень холестерина составил ( $5,7 \pm 0,31$ ) ммоль/л.

Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) определялась по величине ФВ, снижение ФВ менее 45 % было выявлено у 4 больных (10,5 %). Средние же показатели ФВ ЛЖ у всех обследованных составляли ( $51,4 \pm 2,08$ ) %. Для определения ФК ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА). ХСН II ФК – определена у 22 (57,9 %), III ФК – у 16 (42,1 %) (таблица 1).

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных больных

Признаки	Группа стенозирующего коронаросклероза	Контрольная группа
Общее количество	38 (100 %)	21 (100 %)
Пол (муж)	38 (100 %)	21 (100 %)
Возраст, лет	55,9±1,8 (45-65)	55,9±1,8 (45-65)
ИБС, стенозирующий атеросклероз	38 (100 %)	
ИБС, постинфарктный кардиосклероз	30 (78,9 %)	
Стабильная стенокардия		
II ФК.	8 (21,1 %)	
III ФК	30 (78,9 %)	
АГ (в т.ч. и в анамнезе)	18 (47,4 %)	
АГ I степени на момент обследования	4 (10,5 %)	
Операция: аортокоронарное шунтирование	38 (100 %)	
из них антероградная кровяная фармакохолодовая кардиоплегия	14 (36,8 %)	
Холестерин, ммоль/л (M±m)	5,7±0,31	5,0±0,42
Гиперхолестеринемия (>5,0 ммоль/л)	24 (63,2 %)	
ФВ, % (M±m)	51,4±2,00	60±3,00*
ФВ<45%	4 (10,5 %)	21 (100 %)

**Примечание:** \* – различия между группой стенозирующего коронаросклероза и контрольной группой достоверны (p<0,01).

Контрольную группу (21 человек) составили лица, не имеющие заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе, по данным инструментальных методов исследования, не отличавшиеся от основной по возрасту. На протяжении наблюдения больные принимали препараты: ацетилсалициловая кислота (аспирин-кардио, Bayer, Германия) 100 мг в сутки, бисопролол (конкор, Nycomed, Австрия) 2,5–5,0 мг в сутки, эналаприла малеат (энап, KRKA, Словения) 20 мг в сутки, розувастатин (крестор, AstraZeneca, Великобритания). В исследование не включались больные с сопутствующими

острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Количественное определение NT-proBNP в плазме крови проводили на аппарате Multiscan (TermoLabSistem, Германия) конкурентным иммуноферментным методом (ELISA), стандартными наборами реактивов Biomedica (Словакия), результаты выражали в фмоль/мл. Диагностическим значением было повышение уровня NT-proBNP  $>7,8$  фмоль/мл. Нормативные показатели были получены при обследовании контрольной группы. Стабильность течения ИБС до операции подтверждалась уровнем активности МВ-КФК ( $49,0 \pm 2,54$ ) ед., АЛТ - ( $29,0 \pm 3,52$ ) ед., АСТ - ( $37,7 \pm 6,83$ ) ед., С реактивного белка ( $5,3 \pm 1,13$ ) мг/л. Обследование больных проводилось в предоперационном периоде за 3 дня до операции АКШ и повторно через 8–10 дней после операции.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере методами вариационной статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel», «Statistica» с помощью критерия Стьюдента. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как показали результаты наших исследований (таблица 2), уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных до операции находился в нормальных пределах у 7 из 19 (36,8 %) и составлял в среднем ( $43,9 \pm 2,96$ ) фмоль/мл;  $p < 0,01$  по сравнению со здоровыми лицами, где он соответствовал – ( $5,1 \pm 2,40$ ) фмоль/мл. После операции содержание NT-proBNP увеличилось у всех больных, и в целом по группе составило ( $55,7 \pm 9,08$ ) фмоль/мл. В зависимости от ФК ХСН уровень NT-proBNP изменился следующим образом. Уровень NT-proBNP у больных ХСН II ФК находился в пределах 4,4–13,4 фмоль/мл и составил в среднем ( $8,6 \pm 1,83$ ) фмоль/мл. У больных III ФК ХСН содержание NT-proBNP было повышено и в целом по группе составило ( $32,10 \pm 2,87$ ) фмоль/мл. У больных II ФК ХСН после операции содержание NT-proBNP составило – ( $46,72 \pm 4,71$ ) фмоль/мл и III ФК – ( $62,80 \pm 7,43$ ) фмоль/мл. Особенно значительное увеличение содержания NT-proBNP имело место у больных с фармакохолодовой кардиоплегией: оно составило до операции ( $16,7 \pm 3,92$ ) фмоль/мл и после операции ( $76,05 \pm 11,43$ ) фмоль/мл.

Таблица 2

**Структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка и содержания NT-proBNP в крови больных**

Показатели	Здоровые n 21	Больные					
	M $\pm$ m	n 38	до	после	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>

			операции	операции			
КДО, мл	87,7±6,80		145,0±10,7 0	123,5±6,50	<0,001	<0,01	>0,05
КСО, мл	29,5±1,43		58,0±4,29	54,4±4,61	<0,01	<0,01	>0,05
УИ, мл/м <sup>2</sup>	51,5±3,52		50,6±3,69	41,2±3,67	>0,1	<0,05	>0,05
СИ, л/м <sup>2</sup>	3,2±0,62		3,6±0,56	2,4±0,43	<0,05	>0,05	<0,05
ФВ, %	70,5±4,73		51,4±2,08	54,4±2,00	<0,001	<0,01	>0,05
ФУ, %	34,8±2,47		34,2±1,18	35,1±1,80	>0,1	>0,1	>0,1
NT-proBNP фмоль/мл	5,1±2,40		14,9±2,96	55,7±9,08	<0,05	<0,01	<0,01
Из них							
ХСН:							
II ФК		22	8,6±1,83	46,7± 6,93	<0,05	<0,01	<0,01
III ФК		16	32,1±2,87	62,8± 7,43	<0,01	<0,01	<0,05
Кардиопле- гия во время операции		14	16,3±3,92	76,1± 11,43	<0,05	<0,01	<0,01

**Примечание:** P<sub>1</sub> – достоверность между здоровыми и больными до операции; P<sub>2</sub> – достоверность между здоровыми и больными после операции; P<sub>3</sub> – достоверность между здоровыми и больными до и после операции.

Анализ гемодинамических показателей больных стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий показал, что по сравнению с контрольной группой до операции наблюдается достоверное значительное увеличение КДО, КСО и снижение ФВ на 66,7 %, 96,6 % и 37,2 % соответственно, при достоверном повышении систолического, диастолического и пульсового артериального давления, умеренная гиперхолестеринемия до (5,7±0,31) ммоль/л и повышение коэффициента атерогенности до (3,8±0,70) ед. В послеоперационном периоде имело место недостоверное уменьшение КДО на 14,8 %, КСО на 6,2 %, УИ на 18,6 %, СИ на 33,3 % и увеличение ФВ 4,2 % при достоверном снижении диастолического и пульсового артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Роль натрийуретических пептидов в регуляции гомеостаза и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, велика. Так, уровень NT-proBNP тесно коррелирует с размерами, функцией и массой левого желудочка [8]; имеет значение в диагностике сердечной недостаточности [7] и прогнозе у этих больных [9]. NT-proBNP являются прогностическими маркерами развития сердечно-сосудистых осложнений в общей

популяции при сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Увеличение NT-proBNP свидетельствует о наличии систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка [2, 3].

Одним из важных признаков ХСН является повышение концентрации NT-proBNP в плазме периферической крови, начиная со стадии асимптоматической дисфункции левого желудочка [2]. Многими исследовательскими группами было показано, что степень увеличения содержания НУП в крови строго коррелирует с тяжестью ХСН [5]. Активация системы НУП при ХСН может быть связана не только с ухудшением внутрисердечной гемодинамики, но и с повышением активности определенных нейрогормональных систем. Основным из них является РААС и САС, между которыми и НУП существуют антагонистические отношения и эффекты стимуляции [6]. Такой характер взаимоотношений сохраняется только у больных с ХСН I ФК NYHA [9]. У более тяжелых пациентов взаимосвязь между НУП и эффекторным звеном РААС, альдостероном, изменяется из обратных на прямые, что свидетельствует об исчезновении прямых антагонистических влияний системы НУП по мере нарастания степени сердечной декомпенсации и активации РААС [4]. Важно отметить, что увеличение значений НУП у больных с легкой ХСН не активируют основные компоненты циркулирующего звена РААС, в отличие от тяжелых стадий ХСН.

**Заключение.** Полученные данные нашего исследования свидетельствуют о наличии прямой зависимости между степенью ХСН и уровнем NT-proBNP у больных с ИБС и более высоким его содержанием по мере усугубления течения функционального класса. Восстановление коронарного кровотока после аортокоронарного шунтирования приводило к улучшению гемодинамических показателей и вместе с тем сопровождалось резким повышением содержания NT-proBNP. Это повышение содержания NT-proBNP, по нашему мнению, мало связано с изменениями гемодинамической ситуации, а, возможно, является следствием активации процессов репарации и заживления миокарда и образования тканевого пула компонентов системы натрийуретических пептидов (НУП) [1]. Активация систем, определяющих интенсивность процессов заживления, после хирургической реваскуляризации миокарда, в основе которой лежит усиление фиброзирования миокарда, возможно, отражает одно из звеньев адекватного регуляторного механизма восстановительных процессов миокарда левого желудочка [3], где системе НУП отводится роль контрольной системы адекватного восстановительного ответа [8] и качества соединительнотканного компонента стромы миокарда и регуляции восстановления кардиомиоцитов.

### Список литературы

1. Андреев, Д. А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности / Д. А. Андреев, М. С. Рыкова // Клин. мед. – 2004. – Т. 6. – С. 4-8.
2. Борисов, С. Н. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка / С. Н. Борисов, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков // Сердеч. недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 344-349.
3. Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка / В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 38-42.
4. Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction: a complementary role of tissue Doppler imaging parameters and NT-pro-BNP levels for adverse outcome / I. Ikonmidis [et al.] // Shock. – 2010. – Vol. 33, N 2. – P. 141-148.
5. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction / J. Grewal [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol. 10, N 3. – P. 252-259.
6. Central TNF inhibition results in attenuated neurohumoral excitation in heart failure: a role for superoxide and nitric oxide / A. Guggilam [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 106, N 2. – P. 273-286.
7. Handheld ultrasound, B-natriuretic peptide for screening stage B heart failure / K. Hebert [et al.] // South Med. J. – 2010. – Vol. 103, N 7. – P. 616-622.
8. N-terminal ProBNP levels can predict cardiac failure after cardiac surgery / M. Cerrahoglu [et al.] // Circ. J. – 2007. – Vol. 71, N 1. – P. 79-83.
9. The characteristics and prognostic importance of NT-ProBNP concentrations in critically ill patients / K. B. Shah [et al.] // Am. J. Med. – 2007. – Vol. 120. – P. 1071-1077.

### Рецензенты:

Прибылова Надежда Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФПО ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск.

Власенко Михаил Антонович, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования, заведующий кафедрой терапии и нефрологии, г. Харьков.